

**Heterocyclisch anellierte Pyrazin-1,4-dioxide;
1. Mitt.: Die positionsselektive Synthese von
Pyrido[2,3—b]pyrazin-1,4-dioxiden**

**Dieter Binder*, Christian R. Noe, Johannes Nußbaumer und
Bernhard C. Prager**

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien,
A-1060 Wien, Österreich

(Eingegangen 12. März 1979. Angenommen 22. Mai 1979)

*Pyrazine-1,4-dioxides Fused to Heterocycles; I.: The Positionsselective Synthesis
of Pyrido[2,3—d]pyrazine-1,4-dioxides*

The positionsselective synthesis of the title compounds **5** is described and the structure established by reduction of **5 c** to **8** and synthesis of the latter by an unambiguous method.

(*Keywords: Heterocyclic compounds; Pyrazin-1,4-dioxides; Pyrido[2,3—b]pyrazin-1,4-dioxides*)

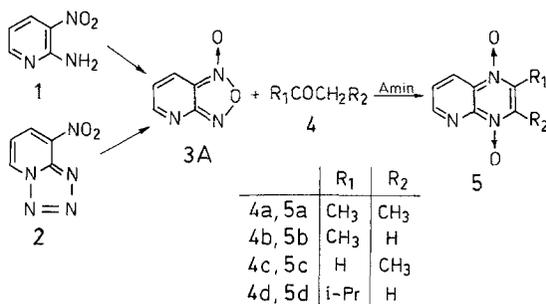
Chinoxalin-1,4-dioxide lassen sich durch Reaktion von Benzofuroxan mit geeigneten Nucleophilen herstellen¹. Ihre beträchtliche baktericide Wirkung führte zur Synthese zahlreicher Vertreter dieses Typs.

Über den Eingriff dieser Substanzen in den Bakterienstoffwechsel ist bisher nichts bekannt. Wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit dem Pteridinteil der Folsäure könnten sie als Folsäure-Antagonisten wirken. Deshalb schien es interessant, Pyrido[2,3—b]pyrazin-1,4-dioxide (**5**) darzustellen, welche eine weitere strukturelle Annäherung an den Pteridinteil der Folsäure repräsentieren, um so vielleicht zu wirksameren oder durch leichtere Metabolisierung weniger toxischen Substanzen zu kommen.

Dazu mußte zunächst das bisher beschriebene² Syntheseverfahren für **3** (die thermische Zersetzung von **2**) verbessert werden. Diese Reaktion war wegen der explosionsartigen Zersetzlichkeit von **3** nur schwer unter Kontrolle zu halten

und für die Herstellung größerer Mengen unbrauchbar. Praktisch quantitativ und ohne Schwierigkeiten ließ sich jedoch **2** durch Kochen in Dioxan zu **3** umsetzen. Als weiteres brauchbares Verfahren erwies sich die Oxidation von **1** mit Phenyljodosodiazetat.

Die Umsetzung von **3** mit 2-Butanon (**4a**) unter NH_3 -Katalyse führte zum gewünschten **5a** ($R_1 = R_2 = \text{CH}_3$). Dieses einfache Verfahren war jedoch nicht ohne weiteres auf die Synthese von Verbindungen **5** mit ungleichen Resten R_1 und R_2 übertragbar.

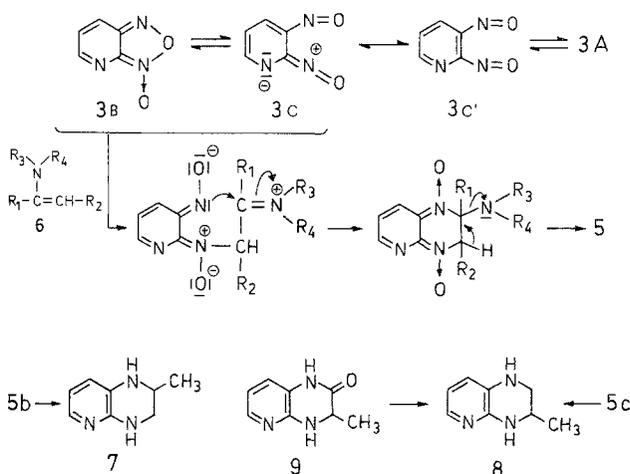


Mechanistische Untersuchungen über die Reaktion von Benzofuroxan mit Nucleophilen³ hatten ergeben, daß sich der Furoxanring in Lösung leicht zu 1,2-Dinitrosobenzol öffnet, das als (nicht faßbare) Zwischenstufe zwischen den beiden Formen des Benzofuroxans von **4** bzw. dem daraus gebildeten Enamin **6** nucleophil angegriffen wird. Dieser Befund war im Falle des Benzofuroxans wegen der Symmetrie des Dinitrosobenzols ohne Bedeutung, da nur *ein* Isomeres entstehen kann. Im Falle von **3** mußte jedoch beim Angriff eines Nucleophils **4** mit $R_1 \neq R_2$ das Auftreten von Positionsisomeren erwartet werden (nucleophiler Angriff an den nicht äquivalenten Nitrosostickstoffen in Position 2 bzw. 3).

Umsetzungen unsymmetrisch substituierter Benzofuroxane hatten zu Isomeregemischen geführt⁴. Das bevorzugte Auftreten eines der beiden Isomeren wurde auf die unterschiedliche Positivierung der Nitrosogruppen durch den Substituenten am Benzolkern erklärt. Die Betrachtung der möglichen Formen **3** von 2,3-Dinitrosopyridin zeigt, daß der mesomeren Grenzform **3C** besonderes Gewicht zukommen sollte und somit eine starke Bevorzugung des Angriffes am Stickstoff in Position 2 zu erwarten war.

Tatsächlich führte der Umsatz von **3** mit Aceton (**4b**) und Morpholin ausschließlich zu einem einzigen Pyrido[2,3-b]pyrazin-1,4-dioxid (**5b**). Die Reaktion mit Propanal (**4c**) und Ammoniak führte zum positionsisomeren **5c**. In beiden Fällen konnte das andere mögliche Isomere nicht festgestellt werden. Um die Stellung der Methylgruppen in **5b** und **5c** zu sichern, wurde **5b** zu **7** und **5c** zu **8** reduziert. Ein Vergleich dieser Produkte mit einer aus **9** durch LiAlH_4 -Reduktion

erhaltenen Probe ergab eindeutig deren Identität mit **8**. Damit war bewiesen, daß in beiden Fällen der nucleophile Angriff positionsspezifisch am Stickstoff in Position 2 erfolgt war. Nach dem gleichen Verfahren konnte auch **5d** synthetisiert werden.



Experimenteller Teil

Schmp.: nach *Kofler*, nicht korr., $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Perkin-Elmer R 12 A, wenn nicht anders angegeben in CDCl_3 mit *TMS* als inn. Standard, δ in ppm; Elementaranalysen: Dr. J. Zak, Mikroanalytisches Laboratorium, Institut für Physikalische Chemie, Universität Wien.

1,2,5-Oxadiazolo[3,4-b]pyridin-1-oxid (**3**)

Verfahren A: Eine Lösung von 100 g (0,6 mol) 8-Nitropyridotetrazol (**1**)² in 1000 ml Dioxan wurde 15 h rückflußgekocht. Danach wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in 1500 ml Ether aufgenommen, 10 g Aktivkohle eingerührt und filtriert. Das Filtrat wurde auf 200 ml eingengt, gekühlt, die gelben Kristalle abgesaugt und unter Lichtabschluß getrocknet. Ausb. 80,5 g (97%), Schmp. 52 °C.

Verfahren B: Eine Lösung von 1,5 g (1,1 mmol) 2-Amino-3-nitropyridin (**2**)⁵ und 3,5 g (1,1 mmol) Phenyljodosodiazetat in 125 ml absol. Benzol wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand mit wenig kaltem Ether digeriert, die Kristalle abgesehen und unter Lichtabschluß getrocknet. Ausb. 1,2 g (82%), Schmp. 52 °C.

2,3-Dimethyl-pyrido[2,3-b]pyrazin-1,4-dioxid (**5a**)

Einer Lösung von 10 g (73 mmol) **3** in 400 ml 2-Butanon (**4a**) werden unter Rühren 10 ml einer gesättigten methanolischen NH_3 -Lösung zugesetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand mit kaltem

MeOH digeriert. Nach einigen Stunden Stehen bei -20°C wurden die Kristalle abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle aus MeOH umkristallisiert. Ausb. 7,3 g (52%); Schmp. 201–202°C.

$^1\text{H-NMR}$: 9,00–8,82 (m, 2 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_6 , H_8); 786–7,64 (m, 1 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_7); 2,76 (s, 6H, 2- CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (191,2). Ber. C 56,5, H 4,75, N 22,0.
Gef. C 56,5, H 4,77, N 21,8.

2-Methyl-pyrido[2,3-b]pyrazin-1,4-dioxid (5b)

Eine Lösung von 9,5 g (0,11 mol) Morpholin in 120 ml absol. Aceton wurde mit 20 g Molekularsieb (4 Å) versetzt und die Lösung 2 h rückflußgekocht. Zur siedenden Lösung wurde dann unter Rühren eine Lösung von 15 g (0,11 mol) **3** in 100 ml absol. Aceton innerhalb von 30 min zugetropft, 1 h rückflußgekocht, abgekühlt und die Kristalle einschließlich des Molekularsiebs abgenutscht. Die Kristalle wurden dann in 2 l MeOH heiß gelöst, 5 g Aktivkohle zugesetzt, heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus DMF umkristallisiert. Ausb. 6 g (31%); Schmp. 221°C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): 9,60–9,35 (m, 3 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_3 , H_6 , H_8); 8,55–8,20 (m, 1 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_7), 2,90 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (177,2). Ber. C 54,2, H 3,98, N 23,7.
Gef. C 54,2, H 3,99, N 23,2.

3-Methyl-pyrido[2,3-b]pyrazin-1,4-dioxid (5c)

15 g (0,11 mol) **3** wurden in 450 ml MeOH gelöst und 20 g (0,34 mol) Propanal (**4c**) zugesetzt. Nach Zugabe von 30 ml gesättigter methanolischer NH_3 -Lösung wurde 20 min rückflußgekocht und hierauf der ölige Abdampfrückstand durch Säulenchromatographie gereinigt [500 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm, Benzol/Methanol (3:1) als Eluens]. Nach Kristallisation aus DMF: Ausb. 3,0 g (20%); Schmp. 202°C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 9,25–8,90 (m, 3 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_2 , H_6 , H_8); 8,30–8,05 (m, 1 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_7); 2,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (177,2). Ber. C 54,3, H 3,98, N 23,7.
Gef. C 54,3, H 4,05, N 23,6.

2-iso-Propyl-pyrido[2,3-b]pyrazin-1,4-dioxid (5d)

Eine Lösung von 20 g (0,23 mol) 3-Methyl-2-butanon (**4d**) und 15 g (0,21 mol) Pyrrolidin in 50 ml absol. Benzol wurde unter Zusatz von Molekularsieb (3 Å) 3 h rückflußgekocht. Es wurde auf 10°C gekühlt, unter Rühren rasch eine Lösung von 25 g (0,18 mol) **3** in 150 ml absol. Benzol zugesetzt, dann noch 30 min bei RT gerührt, das Molekularsieb entfernt, die gesamte Lösung auf eine Säule (400 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm, Eluens: Benzol) aufgebracht und mit einem Gemisch Benzol/MeOH/Ether (2:1:1) eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden im Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit etwas MeOH zur Kristallisation gebracht. Aus MeOH: Ausb. 2,8 g (7,5%); Schmp. 185°C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9,10–8,72 (m, 3 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_3 , H_6 , H_8); 8,12–7,90 (m, 1 $\text{H}_{\text{arom.}}$, H_7); 3,95–3,45 (m, 1H, $-\text{CH}-$), 1,38 (d, 6H, 2- CH_3 , $J = 7,4$ Hz).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (205,2). Ber. C 58,5, H 5,40, N 20,5.
Gef. C 58,5, H 5,49, N 20,4.

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazin (7)

Eine Lösung von 0,2 g (1,13 mmol) **5 b** in 30 ml H₂O/EtOH (1:1) wurde mit 0,5 g KOH in 5 ml Wasser versetzt und bei Normaldruck mit Raney-Nickel W 6 bis zur Aufnahme von 4,5 mmol H₂ hydriert. Übliche Aufarbeitung, Rühren des Etherextraktes mit Aktivkohle, Filtrieren und Kristallisation des Rückstandes aus Diisopropylether: Ausb. 40 mg (24%); Schmp. 106 °C.

¹H-NMR: 7,52—7,40 (m, 1 H_{arom.}, H₆); 6,68—6,25 (m, 2 H_{arom.}, H₇, H₈); 5,00 (s, breit, 1 H, —NH); 3,60 (s, breit, 1 H, —NH); 3,30—2,70 (m, 3 H, N—CH—CH₂—N); 1,18 (d, 3 H, —CH₃, J = 6,4 Hz).

C₈H₁₁N₃ (149,2). Ber. C 64,4, H 7,43, N 28,2.
Gef. C 64,0, H 7,41, N 28,2.

3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazin (8)

Verfahren A: Aus 0,2 g (1,13 mmol) **5 c** analog **7** aus **5 b**. Ausb. 45 mg (27%); Schmp. 123 °C.

¹H-NMR: 7,52—7,35 (m, 1 H_{arom.}, H₆); 6,70—6,28 (m, 2 H_{arom.}, H₇, H₈); 6,12 (s, breit, 1 H, —NH); 4,45 [s (breit), 1 H, —NH]; 3,35—2,70 (m, 3 H, —N—CH—CH₂—N); 1,16 (d, 3 H, —CH₃, J = 6,4 Hz).

C₈H₁₁N₃ (149,2). Ber. C 64,4, H 7,43, N 28,2.
Gef. C 64,3, H 7,46, N 28,3.

Verfahren B: 6 g (37 mmol) 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido-[2,3-b]-pyrazin-2-on (**9**)⁶ wurden in 600 ml absol. THF heiß gelöst. Unter N₂ wurden portionsweise 4,0 g (105 mmol) LiAlH₄ eingetragen. Nach 4 h Rückflußkochen wurde überschüssiges Reduktionsmittel zersetzt, die organischen Salze abfiltriert, mehrmals mit THF gewaschen, die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung im Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert: Ausb. 4,5 g (81%); Schmp. 123 °C. Ein Mischschmp. der nach beiden Varianten erhaltenen Kristalle ergab keine Depression.

Literatur

- ¹ M. J. Haddadin und C. H. Issidorides, Tetrahedron Lett. **1965**, 3253; M. J. Haddadin und C. H. Issidorides, J. Org. Chem. **31**, 4067 (1966); K. Ley, F. Seng, U. Eholzer, R. Nast und R. Schubart, Angew. Chem. **81**, 569 (1969); M. J. Haddadin, G. Agopian und C. H. Issidorides, J. Org. Chem. **36**, 514 (1971); M. L. Edwards, R. E. Bambury und H. W. Ritter, J. Med. Chem. **18**, 637 (1975); K. Ley und F. Seng, Synthesis **1975**, 415.
- ² J. H. Boyer und P. I. McCane, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5298 (1953).
- ³ E. Abushanab und N. D. Alteri, jr., J. Org. Chem. **40**, 157 (1975); F. B. Mallory und C. S. Wood, Proc. Nat. Acad. Sci. **47**, 697 (1961); A. J. Boulton, A. R. Katritzky, M. J. Sewell und B. Wallis, J. Chem. Soc. (B) **1967**, 914; F. B. Mallory, S. L. Manatt und C. S. Wood, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 5433 (1965); J. W. McFarland, J. Org. Chem. **36**, 1842 (1971).
- ⁴ M. J. Haddadin, G. Agopian und C. H. Issidorides, J. Org. Chem. **36**, 514 (1971); M. A. Mufarrij, M. H. Haddadin und C. H. Issidorides, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1972**, 965; W. Duerckheimer, Ann. Chem. **756**, 145 (1972).
- ⁵ T. Batkowski, Roczn. Chem. **41**, 729 (1967); C. A. **67**, 82061 r (1967).
- ⁶ R. A. W. Johnstone, T. J. Povall und J. D. Entwistle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1975**, 1424.